

【目的】好中球やマクロファージなどの貪食細胞に発現する電位依存性 H^+ チャネル (Hv チャネル) は、病原菌を退治する際の活性酸素の産生を担うイオンチャネルとして知られている。 H^+ を透す Hv チャネルは細胞内外の相対的 pH 勾配 (ΔpH) を感知し、微小環境での pH 変化を鋭敏に捉え自身の活性を制御する、活性酸素産生におけるフィードバック制御ならびに細胞の pH ホメオスタシスの役割を果たす。本研究は、Hv チャネルの未解明の pH センシング機構、特に ΔpH を感知する機構を明らかにする目的で行った。

【方法】培養細胞に発現させた野生型および変異体 Hv チャネルに対して、パッチクランプ法を用いて種々の細胞内外の pH 条件のもと、 H^+ 電流の発生する膜電位閾値の解析を行った。ツメガエル卵母細胞に発現させた野生型および変異体 Hv チャネルに対して、二本刺し膜電位固定法を用いて種々の細胞外 pH 条件のもと、マクロ電流 (H^+ 電流+ゲート電流) の発生閾値電位の解析を行った。

【結果】野生型 Hv チャネルでは、細胞内 pH の変化に対しても、細胞外 pH の変化に対しても同程度に、 H^+ 電流の発生閾値が約 40 mV/pH シフトした。A206R 変異体では、細胞内 pH の変化に対する閾値のシフトが著しく減弱した。I198R 変異体では、細胞内外 pH の変化、両方ともに対する閾値のシフト割合が減弱した。pH 変化は H^+ 電流の発生する膜電位閾値を変化させるばかりではなく、ゲート電流の発生閾値も変化させた。このことは、pH は膜電位センシングに影響を与えることを示唆する。以上の実験から、Hv チャネルは細胞内外の相対的 ΔpH に依存して閾値がシフトするというこれまでの概念よりも、細胞内そして細胞外の絶対的 pH に独立して依存する機構を有すると考えるほうが妥当である。Hv チャネルは細胞内外に同程度の能力の pH センサーを有していることが考えられ、細胞内外環境の pH 変化を鋭敏に感知する機構が備わっていることが示唆された。

細胞内外の pH 感知機構のモデル

